

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

THÈSE

N° 870

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Marie, Camille COLLIN

Né le 20 Janvier 1929 à DOULAINCOURT (Hte-Marne)

présentée et soutenue publiquement le 10 Juillet 1956

LES ÉTATS DE CHOC CIRCULATOIRE
ET LEUR TRAITEMENT
PAR LA NORADRENALINE

Président : Monsieur BROCOQ (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI
1956

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1956

N° 870

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Marie, Camille COLLIN

Né le 20 Janvier 1929 à Doulaincourt
(Hte Marne)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le 10 Juillet 1956

--:-

LES ETATS DE CHOC CIRCULATOIRE
ET LEUR TRAITEMENT
PAR LA NORADRENALINE

--:-

Président : Monsieur BROCC (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1956.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur.	{ Hôtel-Dieu
	{ Broussais
	{ Salpêtrière
	{ Cochin
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS
	LÉLONG
Clinique de Puériculture	
Clinique des maladies cutanées) et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
Cliniques Médicales	BARIETY
	J. BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL
	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL	Pat. Chir.	(DUPOST
	(DEBEYRE		(FAUREL
	(DELMAS		(FLABEAU
	(OLIVIER G.		(GERMAIN
Ana. Path.	(Melle GAU-	Pat. expé-	(GOSSET
	(THIER V.		(LAURENCE
	(BUSSER		(LORTAT-JACOB
	(GOUYGOU		(MATHEY
Bactério- logie	(CHRISTOL	Pat. expé- riment.	(OLIVIER (Cl)
	(NEVOT		(POILLEUX
Biol. méd.	(BOURLIERE		(THOMERET
	(ETTORI		(VERNE (J M)
Chimie méd.	(POLONOVSKI J	Pat. expé- riment.	(MAURICE
	(DUPERRAT		(LOEPER
Dermato-syphil.	(TUCHMANN		(BOUVIER
	(BULLIARD		(BOUDIN
Histologie	(COUJARD	Pat. méd.	(BRICAIRE
	(N...		(BRISSAUD
Hydrologie	(CORNET		(CASTAIGNE
	(BOYER		(CONTE
Hygiène	(DEPARIS		(DEROT
	(BASTIN		(DOMART
Mal. infect.	(DEROBERTE	Pat. méd.	(LAMOTTE
	(GAULTIER		(LAROCHÉ
Médecine) légale et du Trav.)	(HADENGUE		(MACREZ
	(DAVID		(MILLIEZ
Neurochir.	(LHERMITTE	Pat. méd.	(PEQUIGNOT
	(GRASSET		(PERRAULT
Neurologie	(LE LORIER		(RAMBERT
	(LEPAGE		(ROYER
Obstétrique	(MERGER	Pédiatrie	(THIEFFRY
	(MORIN		(TURIAF
	(RAVINA		(WOLFRAMM
	(ROBEY		(JOSEPH
Ophtalmo- logie	(BREGEAT	Pharmacol.	(POLONOVSKI Cl.
	(DESVIGNES		(MOZZICONACCI
Orthopédie	(JUDET	Pharmacol.	(Melle LEVY
	(AUBRY		(CHEYMOL
Oto-rhino- laryngo.	(MADURO	Physiol.	(BARGETON
	(BRUMPT		(DEJOURS
Parasito.	(CHABAUD	Physique	(PARROT
	(ABOULKER		(DJOURNO
Pat. chir.	(BARCAT	Pneum. phthis.	(GOUGEROT
	(BAUMANN		(KREIS
	(CAUCHOIX		

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	{ COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique chir.	PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique m.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			{ MARCHAL
obstét. } { MAYER			{ SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Bibliothécaires. { Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A mes Parents,

A mes Beaux-Parents,

A ma Famille et à mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur BROCCQ

Professeur de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PRIOLLET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux de Châlons-sur-
Marne,

Depuis deux ans, votre amicale
simplicité a presque annulé
la distance, toute d'admira-
tion et de respect, séparant
l'élève du maître.

Pour votre pondération, pour
votre chirurgie précise et
subtile, pour vos encourage-
ments, permettez-moi de vous
dire toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur JANVIER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Châlons-sur-
Marne

A Monsieur le Docteur LELONG

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LES ETATS DE CHOC CIRCULATOIRE
ET LEUR TRAITEMENT
PAR LA NORADRENALINE

- : -

AVANT-PROPOS

-:-

Les états de choc posent des problèmes physiopathologiques complexes, dont la solution serait cependant souhaitable, tant sur le plan théorique que sur le plan pratique. En pénétrant mieux, en effet, le mécanisme intime qui rend compte des manifestations cliniques du choc, on obtiendrait les moyens et d'éviter ou de limiter ces accidents, et de les combattre efficacement.

Certes, les progrès effectués dans ce domaine, au cours de ces dernières années, ont été considérables, en particulier en ce qui concerne les modifications humorales qui caractérisent l'état de choc.

Ce qui, à notre sens, complique le problème, c'est d'une part le polymorphisme étiologique, et peut-être même pathogénique, qui préside aux états de choc circulatoire. Non seulement des causes fort diverses peuvent amener la réalisation du collapsus circulatoire, mais encore ces causes semblent-elles agir par des voies qui ne paraissent pas toujours identiques.

Une hémorragie, une infection, un traumatisme, une intervention chirurgicale, une perforation gastrique ou intestinale, un infarctus du myocarde, pour n'en citer que quelques unes, autant de causes susceptibles d'entraîner l'état de choc vasculaire. Si le traitement symptomatique anti-choc va demeurer le même, il est évident que selon l'état causal, des mesures différentes devront être prises, non seulement pour juguler le facteur responsable des accidents, mais aussi pour combattre l'état de choc proprement dit.

Une autre difficulté nous semble surgir, et nous y attachons ici une particulière importance, puisqu'elle domine les essais thérapeutiques que nous nous proposons d'étudier, du fait que l'état de vasoconstriction au cours du choc est une notion relativement nouvelle. On avait longtemps admis que par une manière de vasoparalyse, c'était au contraire devant un état de vasodilatation que l'on devait se trouver. Ceci paraissait confirmé d'ailleurs par l'efficacité au moins transitoire, reconnue depuis longtemps, de l'emploi de l'adrénaline.

Or, cette dernière est la substance vasoconstrictive type. Et les récentes recherches ont établi qu'au cours du choc, il y avait décharge d'adrénaline, et vasoconstriction consécutive. Comment alors, en rajoutant une substance vasoconstrictive à celle, endogène, déjà en excès, pouvait-on espérer combattre les phénomènes de choc ?

Tout paraît donc paradoxal dans ce domaine ; en fait, actuellement que l'on a mieux pénétré la physiopathologie du choc

circulatoire, on est mieux armé pour y faire face, l'éviter, le combattre, le surmonter.

En ce qui concerne plus particulièrement l'emploi de l'adrénaline, et surtout de la noradrénaline dans le traitement du choc, des considérations physiologiques seront nécessaires. Nous verrons en effet comment l'adrénaline a longtemps été considérée comme la seule hormone sécrétée par la médullosurrénale ; depuis 1946 et von EULER, on sait que l'hormone active des nerfs adrénergiques est la noradrénaline, présente également dans la médullosurrénale, mais en moins grande quantité que l'adrénaline. Deux hormones d'ailleurs chimiquement très proches parentes, mais qui diffèrent cependant en ce que le groupe méthyle fixé sur l'azote de la fonction amine dans l'adrénaline n'existe pas dans la noradrénaline ; cette dernière, facilement oxydable comme l'adrénaline, est cependant plus stable qu'elle, surtout en milieu faiblement acide. Nous verrons que des différences métaboliques les séparent également.

o°o

Nous nous proposons d'étudier tout d'abord :

- l'étiologie et la pathogénie des états de choc vasculaire, susceptibles d'apparaître dans des états pathologiques fort divers, mais toujours marqués par des traits communs de décharge adrénalinique, de vasoconstriction, de baisse de l'hémovolémie.

- Nous considérerons ensuite les proprié-

tés chimiques, pharmacologiques, physiologiques, la posologie et le mode d'administration de la Noradrénaline ;

- enfin, nous exposerons les indications et les résultats de cette hormone dans le traitement des états de choc circulatoire dont nous aurons vu précédemment les caractéristiques biochimiques, cliniques, et étiologiques.

Tel est le petit travail que nous nous proposons d'entreprendre, conscient de l'importance de cette question du choc en clinique, des problèmes complexes et parfois encore obscurs qu'elle pose, de la nécessité de ne négliger aucun moyen de combattre ou de prévenir ce redoutable accident.

- II -

ETIOPATHOGENIE DES
ETATS DE CHOC CIRCULATOIRE

-:-

Nous voudrions ici envisager quelques états pathologiques les plus fréquemment rencontrés à l'origine du choc circulatoire. Par ailleurs, ayant mis l'accent sur la diversité étiologique de ces accidents, nous voudrions souligner les caractères biochimiques et cliniques qu'ils ont en commun alors même que leurs si diverses conditions d'apparition tendraient à les éloigner les uns des autres.

Nous ne prétendons pas citer ici toutes les causes de collapsus circulatoire. Mais certaines sont classiques, et relativement fréquentes : infarctus du myocarde, perforation des voies digestives, choc post-opératoire ou post-hémorragique.

Dans tous ces états, il y a collapsus circulatoire, chute tensionnelle. Dans tous ces états, il y a décharge d'adrénaline et vasoconstriction. Tels sont, semble-t-il, les faits nouveaux, généralement admis.

On appelle actuellement le choc circulatoire, le collapsus vasculaire, un

tableau dominé par une hypotension artérielle profonde, avec Mx inférieure à 8, d'installation rapide, et de gravité immédiate. Le pronostic vital est en jeu, et le traitement d'urgence est indispensable. Ce phénomène peut apparaître dans des circonstances étiologiques très différentes.

Il faut donc agir, vite et puissamment, sur la tension artérielle effondrée ; cette nécessité est reconnue depuis longtemps, et depuis longtemps on oppose au collapsus vasculaire des analeptiques, camphre et dérivés, agissant sur le tonus vasculaire général sans baisse supplémentaire de la tension ; analeptiques mineurs, inoffensifs, mais non toujours efficaces. Avec l'adrénaline et l'éphédrine, on dispose de vasopresseurs ; avec les nouvelles amines pressives, dont la Noradrénaline, on a une arme encore plus efficace, nous le verrons.

Dans le collapsus circulatoire, trois phénomènes apparaissent, qui expliquent les symptômes observés. Ce sont, selon une récente étude de J.L. FUNCK-BRENTANO:

- l'altération du lit vasculaire,
- l'atteinte fonctionnelle du myocarde,
- l'hypovolémie plasmatique.

Ces troubles peuvent participer à la constitution du collapsus, ils n'ont pas besoin d'être réunis.

Dans ce que l'on a appelé avec bonheur l'altération du lit vasculaire, il faut comprendre la vasoconstriction artérielle et artériolaire, avec pour témoins apparents la pâleur des téguments, la rédu-

tion du flux sanguin rénal.

Associée à cette vasoconstriction artérielle, et plus importante encore qu'elle du point de vue physiopathologique, existe une vasodilatation veineuse, qui immobilise dans "de véritables lacs veineux intra-viscéraux un volume important de sang, qui se trouve ainsi soustrait à la circulation active".

L'emploi d'isotopes marqués injectés dans la circulation sanguine a permis de constater qu'alors que ces substances radio-actives se mélangent dans le sang circulant en trois minutes chez le sujet normal, la diffusion n'est pas encore complètement réalisée en quarante minutes chez les sujets en état de choc vasculaire. On a donc pensé que chez le choqué, un certain volume de sang ne circule plus normalement, mais stagne dans les veines dilatées au niveau des viscères. Il ne faut donc pas juger de l'état global du lit vasculaire de ce malade d'après la vasoconstriction artérielle. Le bilan circulatoire est au contraire tel que le lit vasculaire est beaucoup trop volumineux, et non réduit, pour la masse sanguine qui s'y trouve. On comprend alors que le débit cardiaque se trouve dangereusement réduit, la quantité de sang qui parvient au coeur est devenue insuffisante pour que la contraction cardiaque remplisse ensuite la totalité du système artériel.

Les états de collapsus vasculaire rencontrés en clinique ne sont pas obligatoirement provoqués par un trouble limité aux vaisseaux de la périphérie. Cependant le fait existe dans certaines formes étio-

logiques de collapsus vasculaire, par exemple, cités par LUGER, des syndromes abdominaux d'urgence en dehors de toute hémorragie ; des chocs secondaires à une sympathectomie étendue, décrits par GOLDBENBERG et ses collaborateurs ; au cours d'une rachianesthésie, ce qui est encore une sympathectomie élargie, mais pharmacologique et non plus chirurgicale, ce qui a été signalé par BITTRICH ; après l'ablation d'une tumeur surrénale, d'un phéochromocytome producteur d'adrénaline, comme chez les malades de GRAHAM, de APGAR. On a également rapporté des états de choc d'origine périphérique au cours de septicémies suraiguës, dans l'anaphylaxie, chez les malades dont la tension a été dangereusement abaissée par des hypotensifs utilisés en anesthésie, hexaméthonium en particulier.

MERIEL a bien insisté sur un aspect particulier du collapsus vasculaire que nous avons cité plus haut : l'exclusion rénale. L'altération du lit vasculaire a en effet pour conséquence, entre autre, un détournement de la circulation sanguine au niveau du rein. Nous nous expliquons :

TRUETTA et son Ecole ont récemment mis en évidence des phénomènes de court-circuit vasculaire, le "By-Pass" cortico-médullaire chez l'animal soumis à des stimuli divers réalisant le collapsus vasculaire. Du point de vue angiographique cette fois, ont été confirmées les constatations hémodynamiques de Claude BERNARD qui avait montré que le sang de la veine rénale était capable, au cours de certaines expériences, de s'artérialiser, de devenir pulsatile, comme si le sang em-

pruntait le plus court chemin, de l'artère rénale vers la veine rénale. On a tenté d'expliquer des phénomènes par l'exclusion totale du tissu fonctionnel rénal, glomérulaire et tubulaire, rassemblé dans le cortex rénal. Le sang évitant le cortex, traverserait alors les glomérules juxta-médullaires, les "arteria rectae verae" et aboutirait directement aux formations veineuses. Appliquées à l'homme, ces données rendraient compte de l'insuffisance rénale aiguë, des phénomènes d'anurie d'étiologies diverses, chez les brûlés, en fin de grossesse, etc... Dans de belles expériences, dont nous ne saurions ici donner le détail, MERIEL et ses collaborateurs ont pu établir qu'au cours du choc, se succèdent dans le temps trois phénomènes rénaux :

- une baisse initiale du débit rénal ;
- suivie d'une exclusion fonctionnelle du rein ;
- puis d'une exclusion vasculaire complète.

Ces faits constatés en clinique humaine, ont été surmontés par l'emploi de toni-cardiaques. Mais les dernières constatations faites dans le domaine de l'expérimentation comme dans celui de la clinique, sont en faveur de l'usage des analeptiques vasopresseurs majeurs, type Noradrénaline, qui dans la grande majorité des cas permettent de rétablir rapidement une tension artérielle normale et par là d'en surmonter les conséquences.

Les troubles de la fonction myocardi-
que occupent dans le choc vasculaire
une place importante, qu'ils soient pri-
mitifs ou secondaires à lui. En effet,
lors du collapsus, il s'établit un état
d'anoxie qui au niveau des différents
organes, va en perturber la fonction.
Ceci est vrai, tout particulièrement, au
niveau du myocarde.

Mais inversement, l'atteinte primiti-
ve du myocarde n'est pas sans retentir
sur le tonus vasculaire, et il n'est pas
rare que l'infarctus du myocarde entraî-
ne le collapsus tensionnel. Celui-ci a,
de plus, sur la circulation coronarienne,
des retentissements désastreux qui vont
encore aggraver l'anoxie du muscle car-
diaque, avec risques d'atteindre un de-
gré irréversible et la nécrose. La lut-
te contre le collapsus vasculaire assure
donc l'intégrité fonctionnelle ou anatomi-
que du myocarde ; si au contraire, le
collapsus provient de l'infarctus du
myocarde, il faut agir rapidement pour
lutter contre les troubles ischémiques.
Nous verrons qu'ici encore les analepti-
ques vasopresseurs type Noradrénaline
vont être indiqués, d'autant plus que
leur action vasodilatatrice sur les
coronaires sera bénéfique.

Nous verrons plus loin que le choc de
l'infarctus du myocarde constitue préci-
sément une intéressante indication pour
les solutions de L-Noradrénaline, cela
d'autant plus que l'insuffisance cardia-
que ne s'oppose pas à cette méthode, qui
nécessite simplement quelques précautions
supplémentaires. Il faut également tenir
compte de l'atteinte fonctionnelle du
myocarde dans le collapsus observé par-

fois dans l'oedème du poumon ou l'embo-
lie pulmonaire.

°
° °

La diminution du volume plasmatique est évidente dans le choc hémorragique. Mais même en l'absence d'hémorragie, l'altération du lit vasculaire va faire stagner une partie de la masse sanguine dans les veines viscérales, ce qui aboutit à un état d'hypovolémie plasmatique fonctionnel présentant les mêmes dangers. La transfusion de sang ou de plasma est indiquée pour rétablir la masse sanguine diminuée dans les états de collapsus vasculaire, ou pour mobiliser le sang stagnant dans les veines viscérales. La tension artérielle s'élèvera à nouveau, rétablissant des conditions hémodynamiques plus ou moins normales.

Il s'agit donc d'entreprendre un traitement d'extrême urgence qui lutte contre les diverses composantes physiopathologiques du choc vasculaire. L'emploi de la noradrénaline est ici justifié, nous allons le voir, par les propriétés pharmacodynamiques de cette hormone et les conditions physiopathologiques particulières à l'état de choc.

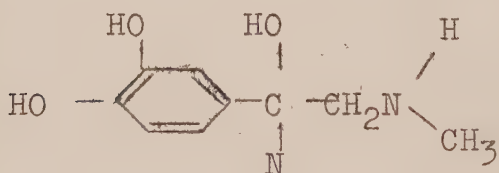
- III -

LA NORADRENALINE.

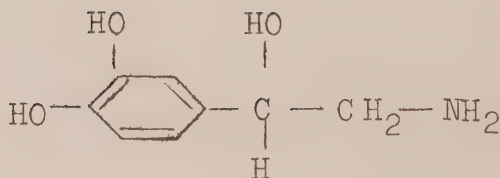
ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

-:-

On a récemment utilisé dans le traitement du choc la noradrénaline lévogyre, qui, nous l'avons dit, diffère de l'adrénaline par l'absence d'un groupement méthyl sur l'atome d'azote. Voici en effet les deux formules des deux substances :

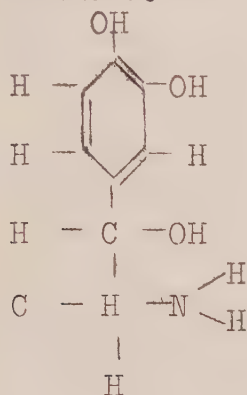


Adrénaline



Noradrénaline

Ou encore, développée, voici la formule de la Noradrénaline :



Von EULER a été des premiers à montrer que la noradrénaline est l'hormone active des nerfs adrénergiques, alors que longtemps on n'a connu que l'adrénaline comme hormone médullo-surrénale. L'adrénaline est présente en quantités beaucoup plus abondantes que la noradrénaline dans la médullosurrénale ; les deux substances s'oxydent facilement, mais la noradrénaline est plus stable, surtout en milieu légèrement acide. Les expériences effectuées ont montré que la noradrénaline possède une action vasoconstrictive puissante, en augmentant les pressions systolique et diastolique, alors que l'adrénaline augmente le débit sanguin, élève la pression systolique sans modifier la pression diastolique. En somme, les résultats semblent prouver que l'adrénaline augmente l'activité cardiaque, la noradrénaline agit, elle, sur le tonus du muscle lui-même.

La noradrénaline est considérée actuellement comme l'agent vasopresseur le plus puissant, le plus physiologique, dont

nous dispositions, la vasoconstriction provoquée étant globale, intense, affectant aussi bien le système veineux et les organes réservoirs que la pression artérielle. La noradrénaline paraît donc augmenter les résistances périphériques globales ; elle ramène au coeur le sang stagnant dans les lacs veineux viscéraux, dilatés. L'action hypertensive est éphémère, mais non suivie d'hypotension.

Au niveau du coeur, la noradrénaline provoque parfois de la bradycardie probablement d'origine vagale, sans jamais accélérer ni le débit ni le rythme cardiaques. Sur les coronaires, elle provoque un effet de vasodilatation qui sera utilisé dans le traitement du choc de l'infarctus. Le débit coronarien est très sensiblement augmenté, comme l'ont montré des expériences réalisées par WEGRIA sur le chien recevant le produit par voie intra-veineuse. Les pressions artérielle et capillaire pulmonaires s'élèvent également sous l'action de la noradrénaline. La résistance vasculaire rénale, si augmentée dans le choc qu'elle peut entraîner une véritable exclusion du rein, est diminuée par l'hormone qui augmente la circulation sanguine intra-rénale, donc la fonction de l'organe et la diurèse. Fait curieux, cette action rénale s'exerce chez le malade en état de choc, alors qu'en cas de tension normale, l'effet inverse est observé. Des expériences ont enfin montré que la circulation cérébrale était modifiée par la vasoconstriction noradrénalinique du système vasculaire cérébral : d'où réduction du flux sanguin cérébral sans modification de la consommation oxygénée des tissus. L'effet stimulant sur les centres nerveux est moindre qu'avec l'adrénaline.

Entre les deux hormones, il existe des différences dans leurs actions métaboliques. L'adrénaline agit plus activement sur les phénomènes d'oxydation, sur la glycémie, sur la kaliémie, sur les éosinophiles du sang circulant, et exerce une action inhibitrice sur les ganglions autonomes. La noradrénaline, elle, agit en tant que médiateur chimique sur les fibres nerveuses du coeur et des vaisseaux.

Des données établies expérimentalement permettent de penser que la sécrétion de la médullo-surrénale est fonction de la demande de l'organisme (M. LANDE). C'est ainsi que l'excitation de certains nerfs, de certains ganglions, va provoquer une sécrétion d'adrénaline ou de noradrénaline :

- chez le chien, le pincement de la carotide augmente la sécrétion de noradrénaline ;

- l'excitation sciatique provoque la sécrétion d'adrénaline.

Par conséquent, les deux hormones semblent sécrétées par la même médullo-surrénale, mais par des cellules différentes de cette glande. Et ces cellules différentes obéissent à des excitations différentes.

Selon l'état pathologique considéré, on constate également des différences dans la sécrétion de l'une ou l'autre hormone. C'est ainsi que dans l'hyperglycémie, l'urine contient une grande quantité d'adrénaline, et pratiquement pas de noradrénaline.

Dans l'infarctus du myocarde, au contraire, l'excrétion de noradrénaline est supé-

rieure à l'excrétion d'adrénaline. C'est l'adrénaline qui domine dans les urines, au cours des maladies infectieuses, des suites opératoires, du stress psychique, etc... On a d'ailleurs admis que la noradrénaline, substance médiatrice des influx sympathiques, déterminait exclusivement l'excitation de la musculature lisse innervée par les fibres sympathiques. Sur les vaisseaux, elle agit en tant qu'hypertonique, et si elle agit sur le myocarde, ce n'est pas en l'excitant directement, mais simplement en favorisant l'irrigation par dilatation coronarienne. Ainsi, l'action hypertensive de la noradrénaline est due à l'élévation du tonus vasculaire, artériolaire, précapillaire, et non à une modification de l'activité cardiaque. On fait intervenir la noradrénaline dans le syndrome d'adaptation de SELYE, qu'elle soit libérée par l'organisme au cours de sa défense vis-à-vis de l'agression, ou qu'elle agisse en tant que substance elle-même stressante.

Or, dans le choc, et quelle qu'en soit l'étiologie, il existe avant tout un état de collapsus vasculaire, une insuffisance circulatoire aiguë surtout intense au niveau des artérioles précapillaires et des capillaires. SELYE considère cet état de défaillance circulatoire périphérique comme la phase de dépression, secondaire d'abord à l'alerte immédiate, ensuite à la résistance primitive ; l'organisme a alors atteint le terme de sa capacité de défense. Cette chute de la tension artérielle, cette atonie vasculaire, qui sont la traduction du choc en tant que phénomène physiopathologique, vont donc trouver dans la noradrénaline un moyen de défense, de rétablissement des conditions circulatoires perturbées.

Si la noradrénaline a bien une action métabolique, surtout marquée sur les processus d'oxydation, elle respecte suffisamment la régulation glycémique pour que son emploi puisse être envisagé sans crainte chez le diabétique.

Revenons quelque peu sur l'action de l'adrénaline sur les coronaires. Classiquement, on a admis que cette hormone exerçait une action vasoconstrictive sur les artères périphériques, et une action vasodilatatrice sur les coronaires. Des expériences de HIRSCH ont apporté à ces conceptions "trop simplistes" une rectification que nous voudrions signaler, car les faits observés paraissent transposables à la noradrénaline. Sur le chien, cet auteur a en effet constaté que, comme il est admis, l'adrénaline augmente le débit coronaire, mais non pas par un effet de vasodilatation. Il s'agirait plutôt de l'intervention d'anastomoses artério-veineuses permettant une circulation collatérale dont HIRSCH a apporté la preuve histologique.

A l'occasion du traitement d'un malade choqué par la noradrénaline, LUGER et collaborateurs ont rappelé que le produit a pu rétablir un tonus vasculaire normal sans s'opposer au retour spontané des mécanismes vasomoteurs post-choc. GOLDENBERG a noté que l'injection intra-veineuse de noradrénaline augmente la pression sanguine, minima et maxima, avec une augmentation globale de la résistance périphérique, un ralentissement du pouls, le débit cardiaque n'étant pas nettement accru. Pendant la phase initiale du choc, le tonus vasculaire est d'abord globalement accru, puis est progressivement diminué jusqu'à la phase ultime, irréversible, où le tonus

des petits vaisseaux s'effondre avec constitution de lacs à ce niveau. Dans de telles conditions, la noradrénaline devient un traitement rationnel du choc, qu'il s'agisse de l'hypotension secondaire à la sympathectomie dorsolombaire ou du choc hémorragique.

o°o

Quant à la posologie et au mode d'administration, ils vont évidemment varier d'une indication à l'autre, et d'un auteur à l'autre. SMITH et GUZ, dans le traitement du choc par infarctus du myocarde, ont utilisé une solution de 4 cm³ p. 1000 de bitartrate de noradrénaline lévogyre par litre de solution isotonique dextrosée à 5 pour 100. On installe un goutte-à-goutte intraveineux continu pendant quelques heures ou quelques jours, au rythme de XXXVI gouttes par minute.

LUGER a suivi les indications de GOLDENBERG, sur la base de 0,2 microgrammes par kg de poids du corps par minute, en goutte-à-goutte intraveineux continu, soit 2 mg de la solution par litre ; le rythme du débit doit se régler d'après les résultats observés sur la tension artérielle. Parfois le rythme doit être accéléré si la tension tombe spontanément. A la fin du goutte-à-goutte, il n'est pas rare de voir la T.A. s'effondrer, car l'action de la noradrénaline est très brève. LUGER s'est surtout guidé sur le pouls, accéléré à 120-130 au cours du choc, et retombé à 100 lorsque l'amélioration apparaît, taux auquel pour lui il devient plus sûr d'arrêter le goutte-à-goutte.

J.-L. FUNCK-BRENTANO dit avoir utilisé la noradrénaline sous forme d'ampoules de 4 cm³ contenant chacune 8 mg de alpha-bi-tartrate de l-noradrénaline, soit 4 mg de l-noradrénaline base, en perfusions intra-veineuses du produit dilué dans un soluté isotonique de glucose, ou dans une solution physiologique et glucosée. Car le glucose protège la noradrénaline de l'oxydation. La dose moyenne est d'une ampoule de 4 cm³ dans un litre de solution, donc celle-ci contient 4 microgrammes d'hormone par cm³.

On peut abaisser la dilution lorsque l'état commande un traitement plus massif, et lorsque l'introduction de grandes quantités de liquide paraît dangereuse.

FUNCK-BRENTANO conseille d'utiliser la veine du pli du coude, en particulier chaque fois qu'il s'agit de sujets âgés ou atteints d'affections vasculaires oblitérantes, car les veines des membres inférieurs sont alors plus vulnérables. Il faut également s'assurer que l'aiguille est bien dans la veine, et si le liquide s'écoule accidentellement en dehors du vaisseau, il faut lutter contre la vasoconstriction locale ainsi provoquée, en appliquant des compresses chaudes, en infiltrant la zone avec une solution novocaïnée à 2 p. 100 ; faute de quoi l'on s'expose à des accidents de nécrose. En cas de transfusion de sang ou de plasma, la solution de noradrénaline sera placée dans un flacon, le sang ou le plasma dans un second flacon, tous deux reliés entre eux par un tube en Y.

Chaque malade va évidemment réagir individuellement, aussi faut-il débiter prudemment et observer les réactions tensionnelles obtenues par exemple avec une dose de

l'ordre de 8 à 12 microgrammes de 1-nor-adrénaline par minute, ou 2-3 cc de solution diluée pour ce même temps. On règle alors le débit de la perfusion pour que la pression demeure dans les limites satisfaisantes, le rythme étant généralement autour de 1 cm³ de la solution diluée par minute.

Il nous reste maintenant à citer quelques exemples de choc traité par cette méthode, afin d'en voir les indications et les résultats.

-:-

- IV -

INDICATIONS ET RESULTATS

-:-

TAGLIAFERRO et CARRATINO traitant sept cas de chocs per-opératoires et douze cas de chocs post-opératoires par la perfusion de solution de noradrénaline, cela évidemment sans préjudice du traitement antichoc classique, ont chaque fois obtenu d'excellents résultats. Même succès dans deux chocs de l'infarctus du myocarde.

SHANAHAN en 1955 a publié une statistique un peu moins optimiste, mais fondée sur des cas "désespérés". Sur 19 malades, trois sont morts au cours même de la perfusion, et quatre après elle. Mais dans six de ces 7 cas mortels, la mort a été due à l'évolution de la maladie responsable du choc, et non au choc lui-même. Il s'agissait en effet d'insuffisance cardiaque aiguë, de péritonite, d'abcès du poumon, etc... Dans le septième cas, l'évolution fatale paraît en rapport avec la noradrénaline, le malade ayant succombé en cours d'injection. L'examen anatomique devait révéler l'existence d'un oedème pulmonaire massif. Expérimentalement, on a pu provoquer chez l'animal un oedème aigu du poumon en administrant des doses toxiques de noradrénaline. On peut alors se demander si le médicament a joué un rôle déclen-

chant, ou bien s'il existait un oedème pulmonaire latent aggravé par la perfusion.

Sur 75 cas de choc d'origines diverses, ECKENHOFF a obtenu avec la noradrénaline des résultats satisfaisants dans 40 pour 100 des cas.

Dans l'ensemble, les perfusions semblent plus efficaces dans les chocs traumatiques ou post-hémorragiques, que dans les états hypotensifs par vasodilatation brutale (M. LANDE).

Dans le choc de l'infarctus du myocarde, SMITH et GUZ ont utilisé les injections intra-veineuses de noradrénaline chez six malades en état de choc particulièrement grave. L'issue fatale paraissait chaque fois certaine, ou probable. La maxima était au plus de 8, et parfois même à 4,5 avec pouls imprenable. Chaque fois la perfusion entraîna une amélioration clinique immédiate, avec remontée de la pression systolique à 9 ou à 10, pouls redevenant perceptible ; en cas de troubles de la conscience, ceux-ci se sont dissipés. Cependant, sur ces six malades, deux succombèrent, l'un au deuxième jour, l'autre au quatrième jour. La vérification anatomique permit de découvrir des infarctus anciens et récents.

Par contre, dans les quatre autres cas, l'état de choc fut rapidement dissipé. L'un de ces malades succomba cinq mois plus tard de défaillance cardiaque irréductible.

Les trois autres malades ayant retrouvé leur état antérieur, étaient sans séquelles de leur choc : on peut considérer qu'ils

avaient été sauvés par la noradrénaline.

SMITH et GUZ considèrent que le traitement est indiqué lorsque la maxima est à 8 depuis plus de vingt quatre heures, lorsqu'en outre on constate un pouls affaibli et de l'oligurie.

Autant le choc de l'infarctus conserve un pronostic relativement favorable lorsqu'il reste léger, autant le choc sévère réclame un traitement immédiat et actif, sur lequel d'ailleurs des divergences persistent. On dispose d'oxygénothérapie, de perfusions de solutions hypertoniques, de l'amide nicotinique, dont les résultats sont inconstants. Les médicaments hypertenseurs du groupe de l'éphédrine ou de l'adrénaline ont été rendus responsables d'accidents de fibrillation ventriculaire ; ils sont pratiquement abandonnés.

La noradrénaline lévogyre remet à l'honneur les médicaments vasopressifs dans le traitement du choc, puisque son action vasopressive est élevée alors qu'elle ne comporte pas les risques de l'adrénaline dans l'infarctus ; elle n'accélère pas le débit cardiaque, elle ne l'augmente pas, et elle augmente à la fois la pression systolique et la pression diastolique par vasoconstriction généralisée. L'adrénaline est dangereuse parce qu'elle agit profondément sur le coeur pour augmenter la pression systolique, ou qu'elle abaisse la pression diastolique par vasodilatation du muscle.

MILLER et BAKER, KURLAND et MALACH, ont employé dans le choc la noradrénaline avec des résultats variables. D'ailleurs, pour estimer les résultats obtenus, il faut évidemment tenir compte de l'importance du

choc d'une part, de l'étendue des lésions cardiaques d'autre part ; mais il n'est pas toujours facile de faire de la part respective de ces deux facteurs une appréciation exacte, puisque le degré du choc n'est pas forcément proportionnel à l'étendue des lésions du myocarde. Lorsque les lésions sont étendues et le choc intense, ce sont sans doute avant tout les premières qui entraînent la mort et aucun traitement ne peut sauver le malade.

Par contre, chaque fois qu'en présence de lésions limitées, compatibles avec une survie, le choc est intense, il est bien évident que la mise en oeuvre du traitement anti-choc et plus particulièrement l'emploi de la noradrénaline vont devenir efficaces. Le malade pourra ainsi surmonter la phase critique, son myocarde aura le temps nécessaire à une adaptation progressive à une fonction réduite, mais suffisante encore pour qu'un nouvel équilibre s'établisse à l'avenir. C'est ce qui s'est produit chez trois malades de SMITH et GUZ.

LUGER et collaborateurs ont de même réussi à sauver un homme de 73 ans d'un choc grave par perforation gastrique. L'oxygénothérapie, la transfusion de 500 cc de sang total, de 500 cc de plasma et la perfusion de 1.000 cc de sérum dextrosé n'empêchèrent pas la tension de s'effondrer, le pouls de devenir imprenable. C'est alors que l'on installa une perfusion de noradrénaline, 2 mg par litre, au rythme initial de 100 gouttes/minute. En deux minutes, la situation s'améliorait déjà, avec T.A. à 17/11 en sept minutes, le malade accusant de la céphalée. On ralentit le débit à 35 gouttes/minute, ce qui fit retomber la T.A. à 13/8. La perfusion améliora l'état dans de telles proportions

que l'intervention fut possible quatre heures plus tard. Elle permit de découvrir la présence de la perforation. Les perfusions se poursuivirent per et post-opératoirement, en utilisant, en particulier la noradrénaline pendant encore 32 heures. La guérison fut ainsi obtenue.

o°o

Ces quelques exemples montrent donc et les indications et les possibilités de la noradrénaline. Celle-ci paraît donc devoir figurer dans le traitement du choc lorsqu'il s'agit de rétablir une tension artérielle effondrée, un pouls imprenable. L'hormone paraît particulièrement indiquée dans le traitement du choc traumatique ou du choc post-hémorragique, puisque son administration entraîne l'injection intra-veineuse de grandes quantités de liquide. Lorsque celles-ci sont contre-indiquées, il sera peut-être préférable de s'adresser à la néo-synéphrine, produit synthétique d'action analogue, en moins puissant, à celle de la noradrénaline, mais qui peut être utilisée par voie intra-musculaire et même buccale.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I.- Les états de collapsus vasculaire, avec effondrement de la tension et pouls imprenable, peuvent se produire dans des circonstances étiologiques fort diverses. Cependant la physiopathologie de ces états de choc paraît superposable et certaines mesures thérapeutiques dites anti-choc peuvent leur être appliquées.

II.- Le traitement d'extrême urgence va consister en premier lieu à relever la tension effondrée. Les transfusions de sang total et de plasma, l'oxygénothérapie, l'acide ascorbique, les analeptiques, forment le fond de ce traitement. On a récemment proposé de lui ajouter à défaut de l'adrénaline, hypertensif comportant des actions secondaires dangereuses, la noradrénaline en goutte-à-goutte intraveineux.

III.- Les propriétés pharmacologiques de la noradrénaline correspondent en effet très bien aux nécessités présentes dans les états de choc. Les essais expérimentaux ayant été encourageants,

le produit a été tenté en clinique humaine, avec un certain succès.

IV.- La noradrénaline sera indiquée dans les chocs opératoires hémorragiques, traumatiques, le collapsus vasculaire de l'infarctus du myocarde, le choc secondaire à une perforation gastrique ou intestinale. Elle permet, chaque fois que l'affection ou la lésion causales ne sont pas en elles-mêmes mortelles, de faire franchir avec plus de chances au malade, la phase de choc, et de lui permettre soit de s'adapter à un nouvel équilibre (cas de l'infarctus du myocarde) ; soit d'attendre l'intervention salvatrice (perforation d'organe). La noradrénaline paraît en particulier utile dans les chocs qui ne répondent pas aux transfusions et perfusions habituelles.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : Brocq

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

- : -

- H. CHEVALIER, J.L. BEAUMONT, J. LENEGRÉ
Les traitements modernes de l'infarctus du myocarde. Leurs indications.
Revue du Praticien II p. 351 1952
- N.O. FOWLER, R.N. WESTCOTT, R.C. SCOTT,
J. MAC GUIRE
The effects of norepinephrine upon
pulmonary arteriolar resistance in
man
Journ. Clin. Invest. XXX p. 517 1951
- J.-L. FUNCK-BRENTANO
Traitement du collapsus vasculaire
par les nouveaux analeptiques et la
Noradrénaline
Presse Méd. LXIV p. 746-748 21 avril
1956
- M. GOLDENBERG, K.L. PINES, E. de F. BALDWIN
D.G. GREENE, C.E. ROH
Hemodynamic response of man to Nor-Epi-
nephrine and Epinephrine and its rela-
tion to problem of hypertension
Am. Journ. Med. V p. 792 déc. 1948
- M. GOLDENBERG, V. APGAR, R.A. DETERLING jr.,
K.L. PINES
Nor-Epinephrine (Arterenol, Sympathin N)
as pressor drug
Journ. Am. Med. Assoc. CXL p. 776-777
2 juill. 1949

R. GUEULLETTE

Sur le mécanisme du collapsus cardio-vasculaire au cours de certaines affections de l'étage supérieur de l'abdomen

Presse Méd. LXI p. 125-127 31 janv. 1953

S. HIRSCH

L'influence constrictive de l'adrénaline sur la coronaire. Apport histologique à l'étude de la contraction vasculaire

Presse Méd. LX p. 417-419 26 mars 1952

F. JOLY, J.R. SICOT

La néosynéphrine dans le traitement du collapsus vasculaire au cours des sympathectomies étendues

Semaine Hôp. Paris XXIV p. 2686 1948

L. LEGER

Sur le mécanisme du collapsus au cours de certaines affections de l'étage supérieur de l'abdomen

Presse Méd. LXI p. 186 11 fév. 1953

N.M. LUGER, A. KLEIMAN, R.E. FREMONT

Treatment of shock with arterenol

Journ. Am. Med. Assoc. CXLVI p. 1592-1593 25 août 1951

J.H. MAYER, J.M. SKELTON, L.C. MILLS

Norepinephrine effect in normal subjects. Use in treatment of shocks unresponsive to other measures

Am. Journ. Med. XV p. 330 1953

M. PESTEL

Le traitement du choc de l'infarctus du myocarde par les solutions de L-Noradrénaline

Presse Méd. LXII p.578 14 avr.1954

J.D. ROMANI

Choc post-opératoire et syndrome
d'adaptation. Le rôle de l'effondre-
ment de la résistance croisée dans
certains cas de collapsus post-opé-
ratoire
Presse Méd. LX p. 137-139 2 fév. 1952

K.S. SMITH, A. GUY

L-Noradrénaline in treatment of
shock in cardiac infarction
Brit. Med. Journ. p. 1341-1345 19
déc. 1953

VANKERENBERGHE, J. DRIESSENS

Nouvelle preuve physiologique d'une
adréalinosecrétion au cours du choc
traumatique expérimental par éviscé-
ration chez le chien
Soc. Chir. Lille 15 janv. 1954

Von EULER

La noradrénaline et les états de choc
Acta Physiol. Scand. XII p. 73 1946

TABLE DES MATIERES

- 0 -

	Pages
I.- Avant-Propos	15
II.- Etiopathogénie des états de choc	19
III.- La Noradrénaline - Etude chimique et pharmacologique	26
IV.- Indications et résultats	35
V.- Conclusions	40
VI.- Bibliographie	42

- 0 -

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

